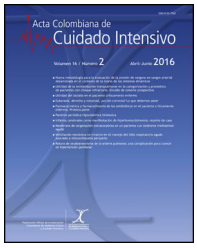
Acta Colombiana de Cuidado Intensivo xxx (xxxx) xxx–xxx

Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Acta Colombiana de Cuidado Intensivo

www.elsevier.es/acci



REVISIÓN

Esteroides, sepsis y shock séptico: de la plausibilidad biológica a la evidencia actual. Revisión narrativa

Jorge Luis Vélez-Páez[a,b,*], **Daniel Torres-Carpio**[a,c] y **Manuel Luis Avellanas-Chavala**[d]

[a] *Unidad de Terapia Intensiva, Centro de Investigación Clínica, Hospital Pablo Arturo Suárez, Quito, Ecuador*
[b] *Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias Médicas, Quito, Ecuador*
[c] *Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador*
[d] *Universidad de Zaragoza, Facultad de Ciencias de la Salud, Huesca, España*

Recibido el 29 de enero de 2025; aceptado el 30 de enero de 2025

PALABRAS CLAVE
Esteroides;
Shock séptico;
Hidrocortisona;
Fludrocortisona

Resumen El descubrimiento de los esteroides marcó un hito médico, tanto fisiológico, al comprender el funcionamiento suprarrenal, como terapéutico, al encontrar una hormona antiinflamatoria e inmunosupresora que cambió la historia natural de las enfermedades autoinmunitarias.

La sepsis es la inflamación sistémica secundaria a una infección y, por ende, el uso de esteroides resulta plausible biológicamente. Sin embargo, la historia aporta datos negativos de su uso a dosis altas (inmunosupresión). Las dosis bajas activan mecanismos no genómicos con respuestas inmunomoduladoras y neuroendocrinas que restauran la sensibilidad adrenérgica y mejoran el contexto hemodinámico en pacientes con shock séptico y han abierto un camino hacia una indicación terapéutica razonable y sustentada.

El objetivo de esta revisión es recorrer el camino histórico de los esteroides desde su descubrimiento hasta su indicación actual en el shock séptico.
© 2025 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado lntensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

KEYWORDS
Steroids;
Septic Shock;
Hydrocortisone;
Fludrocortisone

Steroids, sepsis and septic shock: from biological plausibility to current evidence. Narrative review

Abstract The discovery of steroids marked a medical milestone, both physiologically, by understanding adrenal function; and therapeutically, by finding an anti-inflammatory and immunosuppressive hormone that changed the natural history of autoimmune diseases.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jlvelez@uce.edu.ec (J.L. Vélez-Páez).

https://doi.org/10.1016/j.acci.2025.01.007
0122-7262/© 2025 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado lntensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Cómo citar este artículo: J.L. Vélez-Páez, D. Torres-Carpio and M.L. Avellanas-Chavala, Esteroides, sepsis y shock séptico: de la plausibilidad biológica a la evidencia actual. Revisión narrativa, Acta Colombiana de Cuidado Intensivo, https://doi.org/10.1016/j.acci.2025.01.007

SHOUT
SHARE
IT

Sepsis is systemic inflammation secondary to an infection, therefore, the use of steroids is biologically plausible. However, history provides negative data on their use at high doses (immunosuppression). Low doses activate non-genomic mechanisms with immunomodulatory and neuroendocrine responses that restore adrenergic sensitivity and improve the hemodynamic context in patients with septic shock and have opened a path towards a reasonable and supported therapeutic indication.

The objective of this review is to trace the historical path of steroids from their discovery to their current indication in septic shock.
© 2025 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción y contexto histórico de los esteroides

Bartolomeo Eustachi, en 1565, hizo una descripción de las glándulas suprarrenales anatómicamente, pero su funcionalidad no sería sospechada hasta 1855 por Thomas Adisson. En su libro *On the constitutional and local effects of the supra-renal capsules*, describió pacientes con melanodermia (actual enfermedad de Adisson) y, al fallecer, realizó necropsias que demostraron alteraciones estructurales de las glándulas suprarrenales. Estas alteraciones le llevaron a formular la hipótesis de que era allí donde se producían sustancias que eran responsables de esos síntomas. La hipótesis de Adisson se confirmó en estudios experimentales realizados al inicio del siglo xx en la Clínica Mayo, en donde se retiraron las glándulas suprarrenales a ciertos animales y presentaron síntomas de enfermedad de Adisson, que mejoraron al administrar un extracto obtenido de la glándula[1].

Hench, en 1929, observó que los pacientes con artritis reumatoidea (AR) que simultáneamente sufrían hepatitis, o resultaban embarazadas, remitían o mejoraban las manifestaciones inflamatorias de la AR. Estos hallazgos los atribuyó a un «compuesto X» (ahora sabemos que es el cortisol) que se producía durante estas situaciones clínicas[2].

A inicios de los años 30, Edward Calvin Kendall, a partir de extractos suprarrenales, logra preparar un compuesto cristalino formado por aproximadamente 30 sustancias, que las nombró alfabéticamente como A, B, C, D, E, etc. El compuesto E, en 1947, fue denominado cortisona (por extraerse de la corteza suprarrenal)[1,2].

En 1949 en la Universidad de Chicago, FC Kuch y Kendall demostraron que la sustancia E o cortisona era un esteroide y, con la ayuda de los laboratorios Merck y Upjohn, crearon la presentación parenteral y, posteriormente, la oral de cortisona. En 1949, Kendall y Hench demostraron efectos espectaculares de la cortisona para aliviar los síntomas de la AR. El impacto mediático de este descubrimiento fue amplificado en medios de difusión tan importantes como el *New York Times* en Estados Unidos y *Times* en Inglaterra. A nivel científico, las revistas *The Lancet* y JAMA publicaron diferentes hallazgos. Hench transmitió estos datos a la comunidad científica en el VII Congreso Internacional de Enfermedades Reumáticas, desarrollado en Nueva York en mayo de 1949[1].

En 1950, Reichstein, Kendall y Hench recibieron el premio Nobel de Medicina y Fisiología y, con sus descubrimientos, abrieron el camino para entender la fisiología del funcionamiento suprarrenal. Posteriormente, se descubriría el receptor de glucocorticoides (con sus efectos genómicos y no genómicos) y se descifraría el eje hipotálamo, hipófisis, suprarrenal[1].

Receptor de esteroides: efectos genómicos y no genómicos

Descubierto el cortisol y otros esteroides, y teniendo claro sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, la comprensión del mecanismo de acción fue tarea compleja y requirió el concurso de varios grupos científicos. Algunos hitos importantes en este camino fueron:

1. En 1970, Jhonson y Baxter, en California, realizan los primeros experimentos para comprender la unión del esteroide a su receptor, la traslocación al núcleo y la respuesta a los mismos. Demostraron con cultivos celulares a glucocorticoides radiomarcados que el esteroide ingresaba al núcleo celular[3].
2. En 1978 y 1982, clarificaron el mecanismo de acción y describieron dos acciones, una nuclear y otra no nuclear a través de genes reguladores (acciones genómicas)[3].
3. En 1995, de manera paralela pero independiente, Scheinman et al. y Auphan et al. explicaron la interacción entre los esteroides y factores transcripcionales, como el NF-kB, que en un punto final se traduce en inhibición de la producción de citoquinas[3].

Gracias a los aportes científicos citados y otros más específicos que escapan a la intencionalidad de este artículo, sabemos que los esteroides ejercen su acción uniéndose a la superfamilia de receptores nucleares de factores de transcripción y entre ellos nombramos al receptor de andrógenos (RA), de glucocorticoides (RG), de mineralocorticoides (RM), de estrógenos (RE) y de progesterona (RP). Estos receptores clásicamente ejercen efectos «genómicos», ya que tienen localización citoplasmática pero al unirse a su ligando dimerizan y translocan al núcleo donde actúan como factores transcripcionales, siendo la forma más conocida y clásica

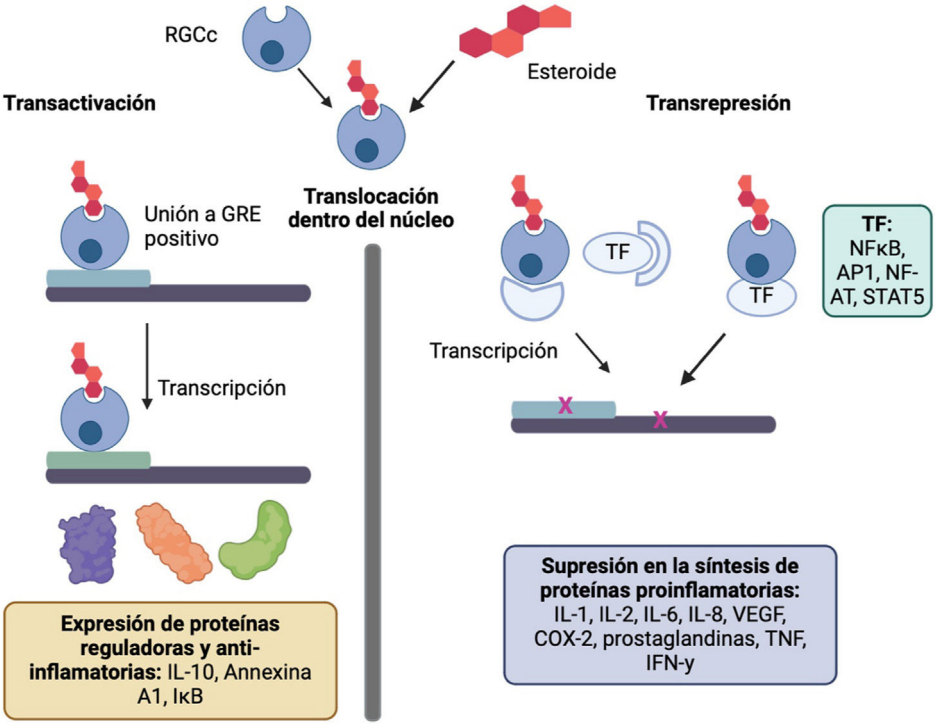


Figura 1 Mecanismos de acción genómica de los esteroides. Al traslocar al núcleo celular induce transactivación y transrepresión con el consiguiente aumento de las citoquinas antiinflamatorias y proinflamatorias, respectivamente, a más de otras acciones. Nótese que en gran medida la transrepresión la ejecuta mediante la inhibición de factores transcripcionales como el NF-kB.
AP1: proteína activadora 1; cGCR: receptor citosólico de glucocorticoides; COX-2: ciclooxigenasa 2; GRE: elemento de respuesta a glucocorticoides; IκB: inhibidor de NFκB; IFN-γ: interferón γ; IL: interleucina; NF-AT: factor nuclear de células T activadas; NFκB: factor nuclear κB; STAT5: transductor de señales y activador de la transcripción 5; TF: factor de transcripción; TNF: factor de necrosis tumoral; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

de actuar de estas hormonas[4]. En la figura 1 se muestra el mecanismo de acción genómico de los esteroides.

Por otro lado, se han descrito receptores de esteroides que no dependen de la actividad transcripcional, y que generan efectos como la activación de adenilato ciclasas, de tirosinkinasas, producción de segundos mensajeros, incremento del calcio intracelular, entre otros. Estos receptores al no requerir de transcripción nuclear y tener localización transmembrana generan respuestas precoces y se los ha denominado efectos no genómicos[4]. Un ejemplo relevante de este tipo de mecanismo es el de la aldosterona al fosforilar kinasas, movilizar calcio y producir alcalinización intracelular al relacionarse con receptores de estrógenos acoplados a proteínas G, que tienen como ligando al estradiol y aldosterona (por ende, fludrocortisona), devolviendo la sensibilidad de los receptores adrenérgicos a las catecolaminas[5]. En la figura 2 se explica el mecanismo con el que se producen los efectos no genómicos de las hormonas esteroideas.

Esteroides y sepsis

La sepsis se define actualmente como la respuesta desregulada del organismo ante una infección[6]. En gran medida, esta desregulación se da por una inflamación sistémica excesiva y este escenario ha dado plausibilidad biológica al uso de esteroides en sepsis. A continuación, se revisa el contexto histórico del uso de esteroides en la sepsis. Se ha subdivido en tres épocas: una inicial en donde la constante fue las dosis elevadas (megadosis), luego una etapa de evidencia divergente y con dosis a ser más bajas, y por último una etapa actual en donde el entendimiento de los efectos no genómicos abre una posible indicación con base en evidencia sólida. En la figura 3 se muestra la línea de tiempo sobre el uso de los esteroides en sepsis y los aportes más relevantes.

Historia de los esteroides en sepsis: de los años 70 hasta el 2000

La historia inicial del uso de esteroides en la sepsis, el shock séptico y el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) fue controvertida. Por ello, se publicaron varios estudios científicos a favor y en contra de su utilidad terapéutica.

La base fisiopatológica para el uso de esteroides en la sepsis ha sido el incremento del cortisol tras la noxa infecciosa y su importante función antiinflamatoria. Con este sustrato, numerosos estudios intentaron demostrar los beneficios del tratamiento con dosis altas de metilprednisolona o dexametasona, pero la divergencia de resultados originó la publicación de una serie de revisiones y estudios que intentaron resolver la disparidad de resultados.

La primera revisión se realizó en 1974 por Weitzman y Berger, la cual no pudo ser concluyente y terminaron reco-

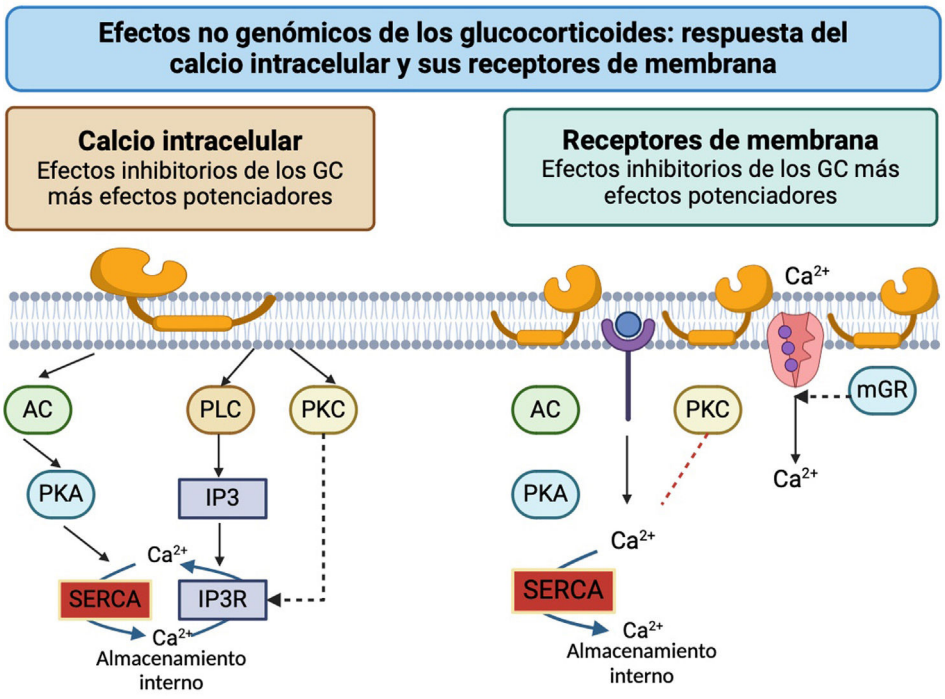


Figura 2 Mecanismos de acción genómica de los esteroides. Con dos blancos cardinales, el calcio intracelular y los receptores de membrana, que en una vía final común llevan al almacenamiento interno del calcio intracelular.
AC: adenilil ciclasa; AR: receptor agonista; GR: receptor de glucocorticoides; IP3: inositol (1,4,5)-trifosfato; IP3R: IP3, receptor de inositol (1,4,5)-trifosfato; mGR: receptor de glucocorticoides de membrana; PKA: proteína quinasa A; PKC: proteína quinasa C; PLC: fosfolipasa C; SERCA: Ca2+-ATPasa del retículo sarco/endoplasmático; SGN: neurona ganglionar espiral.

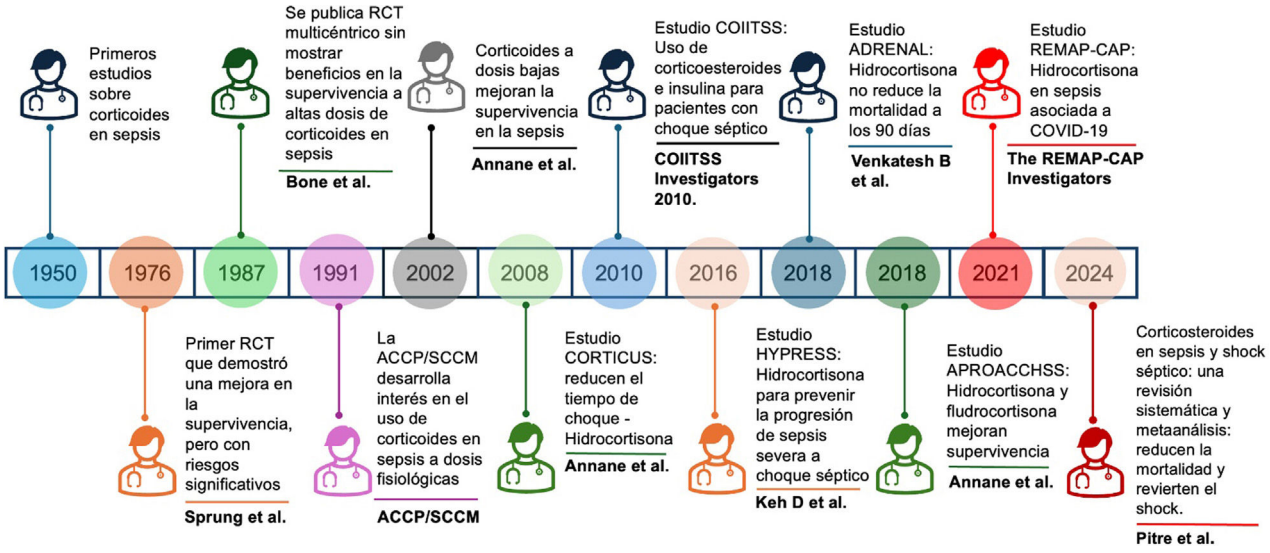

Primeros estudios sobre corticoides en sepsis
1950
Primer RCT que demostró una mejora en la supervivencia, pero con riesgos significativos
Sprung et al.
1976
Se publica RCT multicéntrico sin mostrar beneficios en la supervivencia a altas dosis de corticoides en sepsis
Bone et al.
1987
La ACCP/SCCM desarrolla interés en el uso de corticoides en sepsis a dosis fisiológicas
ACCP/SCCM
1991
Corticoides a dosis bajas mejoran la supervivencia en la sepsis
Annane et al.
2002
Estudio CORTICUS: reducen el tiempo de choque - Hidrocortisona
Annane et al.
2008
Estudio COIITSS: Uso de corticoesteroides e insulina para pacientes con choque séptico
COIITSS Investigators 2010.
2010
Estudio HYPRESS: Hidrocortisona para prevenir la progresión de sepsis severa a choque séptico
Keh D et al.
2016
Estudio ADRENAL: Hidrocortisona no reduce la mortalidad a los 90 días
Venkatesh B et al.
2018
Estudio APROACCHSS: Hidrocortisona y fludrocortisona mejoran supervivencia
Annane et al.
2018
Estudio REMAP-CAP: Hidrocortisona en sepsis asociada a COVID-19
The REMAP-CAP Investigators
2021
Corticosteroides en sepsis y shock séptico: una revisión sistemática y metaanálisis: reducen la mortalidad y revierten el shock.
Pitre et al.
2024

Figura 3 Línea de tiempo sobre el uso de corticoesteroides en sepsis. En la línea de tiempo se exponen los estudios más representativos.

mendando más estudios, con diseño metodológico fuerte, para intentar resolver esta controversia[7]. A esta publicación le siguieron otras, como la de 1976 de Schumer[8] con dos series, una aleatorizada frente a placebo y otra retrospectiva. Las dos indicaban que el uso de dosis elevadas de esteroides en pacientes con shock séptico disminuía la mortalidad de manera importante. En base a estos resultados y hasta la primera mitad de los años 80 del siglo anterior, las megadosis de metilprednisolona fueron incluidas en el tratamiento habitual del shock séptico. Sin embargo, ensayos clínicos y estudios prospectivos bien diseñados y comparados con placebo no replicaron los resultados de los estudios de Schumer. En 1987, dos ensayos clínicos, el de la Administración de Veteranos y el de Bone et al. cuestionaron su

utilidad[9,10]. En 1995, dos metaanálisis, el de Cronin et al. y el de Lefering y Neugebauer, demostraron no sólo la futilidad sino los efectos adversos de las altas dosis de esteroides en el tratamiento de estos procesos[11,12].

Cuando esta controversia parecía resolverse en contra del tratamiento esteroideo y se daba por terminada la historia de los esteroides, aparece en 1998 una publicación de Bollaert et al.[13] y otra de Annane et al.[14], que demuestra el efecto beneficioso de la administración de dosis bajas de hidrocortisona en la evolución hemodinámica del shock séptico. En 1998 aparece el estudio de Meduri et al.[15] y en 1999 el de Briegel et al.[16], que demuestran el beneficio de las dosis bajas de esteroides en el SDRA y el beneficio sobre la evolución del shock séptico en su progresión hacia la disfunción multiorgánica. Finalmente, esta parte de la historia termina en el año 2000, cuando aparece otra ublicación del grupo de Annane et al.[17], donde se establece una clasificación pronóstica del shock séptico en base a la respuesta de la estimulación con corticotropina. Esta publicación adopta el concepto de «insuficiencia suprarrenal relativa del paciente crítico» y que recomienda la utilización de esteroides a dosis bajas, abriendo un nuevo debate.

Esteroides en sepsis desde el 2000 hasta el 2020: estudios controversiales

A partir de ese momento, y durante dos décadas, los estudios publicados reportaron datos discrepantes sobre la indicación de esteroides en el shock séptico. Además, también se publicaron datos sobre las dosis necesarias para efectuar un adecuado soporte hormonal. Durante este tiempo, se publicaron otros ensayos clínicos bien diseñados. Algunos de ellos pudieron demostrar, en gran medida, que el uso de esteroides reducía el tiempo de tratamiento con vasopresores, el tiempo en ventilación mecánica y los días de hospitalización en terapia intensiva; pero muy pocos mostraron disminución de la mortalidad y, en muchos, los efectos secundarios de los esteroides como debilidad muscular, hiperglicemia e incremento de infecciones.

En la parte superior de la tabla 1 describimos los estudios más relevantes publicados en este lapso de tiempo[18–22].

Recomendaciones basadas en la evidencia en las guías de las campañas para sobrevivir a la sepsis (SSC) 2012 y 2016

Ante la falta de homogeneidad en los resultados de los estudios en este lapso de tiempo, las campañas para sobrevivir a la sepsis de los años 2012 y 2016 no recomendaban el uso de esteroides en el tratamiento del shock séptico. Una adecuada resucitación con líquidos y vasopresores no eran suficientes para lograr, en algunos casos, la estabilización hemodinámica. Si no se alcanzaba objetivos hemodinámicos, la administración de hidrocortisona intravenosa a una dosis de 200 mg/día era una opción terapéutica; no obstante, su recomendación era débil con calidad de evidencia baja. La prueba de estimulación con ACTH no se recomendaba[23,24].

Esteroides en sepsis: etapa actual

Parece que dos conceptos, uno inmunológico y uno neuroendocrino, han dado luces probablemente claras sobre el rol de los esteroides en el shock séptico, colocándolos como una opción terapéutica en casos graves y refractarios en base a ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis relevantes[25–27].

El concepto inmunológico radica en diferenciar la inmunosupresión (dosis altas de esteroides) comparada con inmunomodulación (dosis bajas de esteroides o fármacos inmunomoduladores específicos)[25,26]. Un ejemplo importante sobre este tópico, aunque en sepsis viral y no bacteriana, fue el uso de dexametasona a dosis bajas en los pacientes con COVID-19 graves, en los que se ha demostrado recientemente cambios celulares y moleculares al recibir este esteroide; se conoce que inmunomodulan y revierten la desregulación de una línea celular específica de la inmunidad innata, los monocitos circulantes y pulmonares, promoviendo la supervivencia de estos enfermos[27,28]. Así también, al suprimir la activación de líneas celulares inmunológicas específicas, se disminuye la producción de proteasas como la metaloproteinasa de matriz. Esta condición preservaría la integridad del glicocálix, estructura crucial para mantener la homeostasis endotelial y que su daño explicaría la fuga capilar, adhesión de leucocitos y plaquetas al endotelio, entre otros[29,30]. Este entendimiento de la diferencia entre inmunosuprimir e inmunomodular explicaría el fracaso de las dosis elevadas de metilprednisolona en la década de los ochenta y acentúa la recomendación actual de dosis bajas[25,26].

El concepto neuroendocrino no se basa en el efecto antiinflamatorio de los esteroides, sino en un mecanismo de acción no genómico, que mejora la resistencia a las catecolaminas y sensibiliza los receptores adrenérgicos con el uso de dosis bajas de hidrocortisona y fludrocortisona, acción que podría potenciarse con el uso de vasopresina o angiotensina II como segundo vasopresor[31].

A continuación, se detalla algunos estudios relevantes que han dado luces contundentes sobre el uso de esteroides en varias patologías críticas relacionadas con sepsis:

1. En el año 2024, Tyler et al. publicaron un metaanálisis que englobó 45 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y más de 9000 pacientes y que abarcaron estudios relevantes de las décadas del 2000 al 2020, entre otros. Las conclusiones fueron que los corticosteroides pueden reducir la mortalidad y aumentar la reversión del shock, pero también aumentan el riesgo de hiperglucemia, hipernatremia y debilidad neuromuscular. El análisis de dosis-respuesta demostró que la dosis óptima es de alrededor de 260 mg/día de hidrocortisona o equivalente[32].
2. En 2023, Dequin et al. llevaron a cabo un ensayo clínico en 31 centros franceses, como parte del grupo *Clinical Research in Intensive Care and Sepsis-Trial Group* (CRICS-TriGGERSep), para evaluar el efecto de los glucocorticoides en la mortalidad de pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad que desarrollaron sepsis e ingresados en UCI. Los resultados mostraron que la mortalidad a los 28 días fue significativamente menor en el grupo que recibió hidrocortisona (6,2%) en comparación

Tabla 1 Parte superior: estudios relevantes sobre el uso de esteroides en sepsis y shock séptico entre los años 2002 y 2018. Parte inferior: estudios relevantes sobre el uso de fludrocortisona en sepsis y shock séptico entre los años 2023 y 2024

Estudios relevantes sobre el uso de esteroides en sepsis y shock séptico: 2002-2018					
Estudio	Autor	Año	Tipo de estudio	Desenlace	Principales hallazgos
Annane trial	Annane et al.[18]	2002	ECA Intervención: 50 mg intravenoso cada 6 h de hidrocortisona + 50 μg de fludrocortisona una vez al día vs. placebo por 7 días	Mortalidad 28 días	No disminuyó mortalidad en general. Disminuyó mortalidad t requerimiento vasopresor en el grupo de respondedores al test de respuesta a ACTH
Corticus trial	Sprung et al.[19]	2008	ECA Intervención: 50 mg intravenoso cada 6 h de hidrocortisona vs. placebo por 7 días	Mortalidad 28 días	No disminuyó mortalidad. Los pacientes con hidrocortisona superaron más rápido el shock. No hubo más superinfecciones o hiperglicemia que en el grupo placebo
Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults	Annane et al.[20]	2009	Metaanálisis 20 estudios (17 RCT) 2384 pacientes Pacientes con sepsis severa y shock séptico que usaron esteroides se compararon con un grupo control	Mortalidad 28 días Tiempo de reversión del shock Efectos adversos	Esteroides a dosis bajas disminuyen mortalidad, 37,5% frente a 44% (RR, 0,84; IC del 95%, 0,72-0,97; p = 0,02). Se acortó el tiempo de shock en el grupo de esteroides y se reportó más hiperglicemia e hipernatremia, pero no otros efectos secundarios con respecto al control
Hypress trial	Keh et al.[21]	2016	ECA Intervención: 200 mg intravenoso diario de hidrocortisona por 5 días vs. placebo	Desarrollo de shock séptico o sepsis severa	No disminuyó la progresión a sepsis severa o shock séptico comparado con placebo
Adrenal trial	Venkatesh et al.[22]	2018	ECA Intervención: 200 mg intravenoso por infusión continua de hidrocortisona vs. placebo	Mortalidad 90 días	No disminuyó mortalidad a 90 días. Grupo esteroides, reversión más rápida del shock, menor tiempo de hospitalización y menos transfusiones sanguíneas

Tabla 1 (*continuación*)

Estudios relevantes sobre el uso de fludrocortisona en sepsis y shock séptico: 2023-2024

Tipo de estudio	Autor	Año	Pacientes estudiados	Desenlace	Principales hallazgos
Revisión sistemática y metaanálisis	Teja et al.[38]	2024	17 ensayos (7688 pacientes)	Mortalidad por todas las causas	Mortalidad fue más baja con fludrocortisona más hidrocortisona (RR, 0,85; IC del 95%, 0,72-0,99)
Cohorte multicéntrico	Bosch et al.[39]	2023	88.275 pacientes	Mortalidad 28 días	La adición de fludrocortisona a la hidrocortisona se asoció con una diferencia de riesgo absoluto ajustado un 3,7 menor
Cohorte multicéntrico	Teja et al.[38]	2024	32.713 (37%) pacientes con neumonía asociada a la comunidad (NAC) y 55.562 (63%) sin NAC	Mortalidad 28 días Tiempo de reversión del shock Efectos adversos	El uso de fludrocortisona + hidrocortisona disminuyó mortalidad en NAC
ECA	Walsham et al.[40]	2024	153 pacientes	Tiempo de resolución del shock Comparó hidrocortisona intravenosa sola o en combinación con una de tres dosis de fudrocortisona enteral (50 μg, 100 μg o 200 μg diarios)	No se encontró diferencia en el tiempo de resolución del shock séptico La mortalidad a los 28 días fue más baja en los grupos que se asociaron a hidrocortisona 100 μg y 200 μg de fludrocortisona (11% en los dos grupos), comparada con 24% y 17% de los grupos de hidrocortisona sola e hidrocortisona más 50 μg de fludrocortisona, respectivamente

ECA: ensayo clínico aleatorizado; NAC: neumonía adquirida en la comunidad.

con el grupo placebo (11,9%), con una diferencia absoluta de 5,6 puntos porcentuales (IC 95%, 1,7-9,6; p = 0,006). Además, el grupo de hidrocortisona presentó una reducción significativa en la necesidad de intubación y en el uso de vasopresores[33].

Las últimas directrices sobre el uso de corticoesteroides establecidas por la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM) y la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM) recomiendan administrar corticoides a pacientes adultos hospitalizados con neumonía bacteriana grave y sepsis (recomendación fuerte, certeza moderada)[34]. Esta recomendación se basó en un metaanálisis de 18 ECA que compararon el uso de corticoides con placebo, determinando que en pacientes con neumonía grave los corticoides reducen la mortalidad hospitalaria (RR 0,62; IC 95%, 0,45-0,85). El análisis de subgrupos determinó la reducción de la necesidad de ventilación mecánica invasiva y la disminución en el tiempo de estancia hospitalaria y en terapia intensiva; sin embargo, aumentaron el riesgo de hiperglucemia e infecciones secundarias[35]. La recomendación actual reconoce que son aceptables múltiples estrategias de dosificación para la neumonía grave, y que probablemente estén relacionadas con el criterio clínico, a la espera de más datos. Las dosis utilizadas oscilan entre 40 y 80 mg/día de metilprednisolona intravenosa o sus equivalentes para una

duración de 5 a 7 días, con un esquema que podría incluir una disminución progresiva durante 20 días, y otro guiado por criterios clínicos de hasta 14 días[36].

Fludrocortisona

Recordemos que Annane et al. en su estudio del 2002[18], en el grupo de intervención asociaron fludrocortisona a la hidrocortisona. La razón de añadir el mineralocorticoide se basó en resultados de estudios experimentales y clínicos que restauraban la respuesta vascular simpática al administrar aldosterona a animales a quienes se había administrado previamente lipopolisacárido[37]. Sin embargo, la falta de un mecanismo contundente que explique su beneficio aditivo a la hidrocortisona hizo que no sea recomendado en las guías de sepsis subsiguientes.

El descubrimiento de un mecanismo no genómico asociado al receptor de estrógenos acoplado a proteína G GPR30 (también conocido como GPER), cuya activación es mediada por ligandos como el estradiol y la aldosterona (y, por ende, por la fludrocortisona), ha revelado un proceso clave mediante el cual se restauran las respuestas vasculares a catecolaminas. Este mecanismo involucra la fosforilación de quinasas y la movilización de calcio intracelular, lo que conduce a una alcalinización del citoplasma celular. Este fenómeno potencia la respuesta vasculorreguladora y, por lo tanto, remarca el efecto sinérgico observado con la hidrocortisona[5].

Este mecanismo no genómico de acción de los mineralocorticoides, que probablemente explica la restauración de la sensibilidad de los receptores a catecolaminas, se ve respaldado por la publicación de estudios clínicos y metaanálisis bien diseñados, con un número significativo de pacientes, que muestran resultados favorables del uso concomitante de estos fármacos con hidrocortisona. Estos hallazgos podrían transformar el panorama terapéutico actual, pasando de un uso poco reconocido a una recomendación clínica sólida y bien fundamentada[5,38,39]. En la parte inferior de la tabla 1 describimos los estudios relevantes sobre el uso de fludrocortisona en sepsis y shock séptico entre los años 2023 y 2024[38–40].

Recomendaciones actuales: SSC 2021

En las guías de la campaña sobreviviendo a la sepsis del año 2021, se recomienda el uso de corticoides intravenosos (hidrocortisona 200 mg/día) en los pacientes adultos con shock séptico en los que se utilizan vasopresores; sin embargo, la calidad de la evidencia en la que basan esa recomendación fue catalogada como «débil»[40].

Así también, el uso de esteroides suele indicarse al iniciar un segundo vasopresor, pero la SSC es imprecisa al indicar la dosis de inicio de un segundo fármaco y coloca un rango entre 0,25 y 0,5 μg/kg/min de norepinefrina[41].

En el año 2024 se ha publicado una actualización sobre el uso de los corticoesteroides en casos de sepsis, donde sugieren administrar corticoesteroides a pacientes adultos con shock séptico (recomendción condicional, baja evidencia de certeza) y no recomiendan su administración cuando las dosis sean altas y de corta duración (esteroides con una dosis superior a 400 mg/día de equivalente de hipodocortisona, durante menos de 3 días). Esta recomendación es fuerte, con moderada evidencia de certeza[34].

Conclusiones

Conocer el contexto histórico de una medida terapéutica como el uso de esteroides en sepsis y shock séptico es crucial, pues nos muestra un panorama cambiante, donde el abordaje antiinflamatorio-inmunosupresor logrado con dosis altas fracasó y se ha perfilado hacia el uso de dosis bajas, inmunomoduladores y neuroendocrinas, que restablezcan la sensibilidad de los receptores adrenérgicos. La comprensión de estos fenómenos se debe en gran medida al mecanismo de acción no genómico de los esteroides y que puede ser potenciado por fármacos como fludrocortisona, vasopresina y angiotensina II.

El uso actual de hidrocortisona en shock séptico parece estar suficientemente sustentado en pacientes que requieren altas dosis de noradrenalina y se perfila con evidencia sólida la adición de fludrocortisona para recomendarla en conjunto con hidrocortisona.

Los efectos de los esteroides en el shock séptico parecen extenderse a su uso en neumonía asociada a la comunidad con impacto en la oxigenación y SDRA, con evidencia en construcción, pero con resultados robustos hasta el momento, lo que seguramente cambiará la indicación de inicio de esteroides en futuras guías de manejo clínico de la sepsis.

Podría considerarse el término shock dilatado resistente a catecolaminas en sustitución del término shock séptico refractario, que lejos de ser un cambio semántico, expresaría la posible inutilidad de añadir otro vasopresor adrenérgico en casos de no respuesta a la noradrenalina.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Francisco Pizarro I. Historia de los corticoides. Rev Méd Clín Las Condes. 2014;25:858–60.
2. Velez JL, Martinez A, Md F. Pulsos o megadosis de esteroides: ¿cuándo están indicados? Avances Biomed. 2019;8:12–20. https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331365744002
3. Martínez Cordero H, Montenegro González P, Restrepo JF, Rondón Herrera F, Quintana G, Iglesias Gamarra A. Historia de los glucocorticoides. Rev Colomb Reumatol. 2010;17:147–71, http://dx.doi.org/10.1016/S0121-8123(10)70075-X.
4. Bottino MC, Lanari C. [Extra nuclear localization of steroid receptors and non genomic activation mechanisms]. Medicina (B Aires). 2010;70:173–84.
5. Nethathe GD, Lipman J, Anderson R, Fuller PJ, Feldman C. Glucocorticoids with or without fludrocortisone in septic shock: a narrative review from a biochemical and molecular perspective. Br J Anaesth. 2024;132:53–65, http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2023.10.034.

6. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:801–10, http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287.
7. Weitzman S, Berger S. Clinical Trial Design in Studies of Corticosteroids for Bacterial Infections. Ann Intern Med. 1974;81:36–42, http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-81-1-36.
8. Schumer W. Steroids in the Treatment of Clinical Septic Shock. Ann Surg. 1976;184:333–41, http://dx.doi.org/10.1097/00000658-197609000-00011.
9. Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of High-Dose Glucocorticoid Therapy on Mortality in Patients with Clinical Signs of Systemic Sepsis. N Engl J Med. 1987;317:659–65, http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198709103171102.
10. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A Controlled Clinical Trial of High-Dose Methylprednisolone in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. N Engl J Med. 1987;317:653–8, http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198709103171101.
11. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King DBM, Lansang MAD, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: A critical appraisal and meta-analysis of the literature. Crit Care Med. 1995;23:1430–9.
12. Lefering R, Neugebauer EAM. Steroid controversy in sepsis and septic shock: A meta-analysis. Crit Care Med. 1995;23:1294–303, http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199507000-00021.
13. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. Crit Care Med. 1998;26:645–50, http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199804000-00010.
14. Annane D, Bellissant E, Sebille V, Lesieur O, Mathieu B, Raphael JC, et al. Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. Br J Clin Pharmacol. 1998;46:589–97, http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2125.1998.00833.x.
15. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of Prolonged Methylprednisolone Therapy in Unresolving Acute Respiratory Distress Syndrome A Randomized Controlled Trial. JAMA. 1998;280:159–65, http://dx.doi.org/10.1001/jama.280.2.159.
16. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. Crit Care Med. 1999;27:723–32, http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199904000-00025.
17. Annane D, Sébille V, Troché G, Raphaël J-C, Gajdos P, Bellissant E. A 3-Level Prognostic Classification in Septic Shock Based on Cortisol Levels and Cortisol Response to Corticotropin. JAMA. 2000;283:1038–45, http://dx.doi.org/10.1001/jama.283.8.1038.
18. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert P-E, François B, Korach J-M, et al. Effect of Treatment With Low Doses of Hydrocortisone and Fludrocortisone on Mortality in Patients With Septic Shock. JAMA. 2002;288:862–71, http://dx.doi.org/10.1001/jama.288.7.862.
19. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al., CORTICUS Study Group. Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock. N Engl J Med. 2008;358:111–24, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071366.
20. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, et al. Corticosteroids in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock in Adults: A Systematic Review. JAMA. 2009;301:2362–75, http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.815.
21. Keh D, Trips E, Marx G, Wirtz SP, Abduljawwad E, Bercker S, et al. The HYPRESS Randomized Clinical Trial. Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients With Severe Sepsis: The HYPRESS Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;316:1775–85, http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.14799.
22. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al., ADRENAL Trial Investigators and the Australian–New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. N Engl J Med. 2018;378:797–808, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1705835.
23. Briegel J, Möhnle P. Surviving Sepsis Campaign. Internationale Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign: Update 2012 [International guidelines of the Surviving Sepsis Campaign: update 2012]. Anaesthesist. 2013;62:304–9, http://dx.doi.org/10.1007/s00101-013-2158-x.
24. Briegel J, Möhnle P. Internationale Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign: Update 2016 [International guidelines from the Surviving Sepsis Campaign: 2016 update]. Anaesthesist. 2017;66:530–8, http://dx.doi.org/10.1007/s00101-017-0299-z.
25. Janssen M, Endeman H, Bos LDJ. Targeted immunomodulation: a primer for intensivists. Intensive Care Med. 2023;49:462–4, http://dx.doi.org/10.1007/s00134-023-07009-8.
26. Vélez-Paez JL. New Frontiers in Immunological Therapeutics in the Critically Ill Patient: From Immunosuppression to Immunomodulation. Microbes Infect Chemother. 2023;3:e1976, http://dx.doi.org/10.54034/mic.e1976.
27. RECOVERY Collaborative GroupHorby PLW, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384:693–704, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa202143628.
28. Knoll R, Helbig ET, Dahm K, Bolaji O, Hamm F, Dietrich O, et al. The life-saving benefit of dexamethasone in severe COVID-19 is linked to a reversal of monocyte dysregulation. Cell. 2024;187:4318–35, http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2024.06.014, e20.
29. Iba T, Maier CL, Helms J, Ferrer R, Thachil J, Levy JH. Managing sepsis and septic shock in an endothelial glycocalyx-friendly way: from the viewpoint of surviving sepsis campaign guidelines. Ann Intensive Care. 2024;14:64, http://dx.doi.org/10.1186/s13613-024-01301-6.
30. Vélez JL, Montalvo M, Aguayo S, Vélez PA, Velarde G, Jara González FE, et al. Glicocálix endotelial: relevancia clínica y enfoque traslacional. Horiz Med (Lima). 2019;19:84–92, http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2019.v19n4.12.
31. Annane D, Ouanes-Besbes L, de Backer D, Du B, Gordon AC, Hernández G, et al. A global perspective on vasoactive agents in shock. Intensive Care Med. 2018;44:833–46, http://dx.doi.org/10.1007/s00134-018-5242-5.
32. Pitre T, Drover K, Chaudhuri D, Zeraaktkar D, Menon K, Gershengorn H, et al. Corticosteroids in sepsis and septic shock: A systematic review, pairwise, and dose-response meta-analysis. Crit Care Explor. 2024;6:e1000, http://dx.doi.org/10.1097/CCE.0000000000001000.
33. Dequin P-F, Meziani F, Quenot J-P, Kamel T, Ricard J-D, Badie J, et al. Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. N Engl J Med. 2023;388:1931–41, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2215145.
34. Chaudhuri D, Nei AM, Rochwerg B, Balk RA, Asehnoune K, Cadena R, et al. 2024 Focused Update: Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Community-Acquired Pneumonia. Crit Care Med. 2024;52:e219–33, http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000006172.
35. Pitre T, Abdali D, Chaudhuri D, Pastores SM, Nei AM, Annane D, et al. Corticosteroids in Community-Acquired Bacterial Pneumonia: a Systematic Review, Pairwise and Dose-

Response Meta-Analysis. J Gen Intern Med. 2023;38:2593–606, http://dx.doi.org/10.1007/s11606-023-08203-6.
36. Meduri GU, Shih M-C, Bridges L, Martin TJ, El-Solh A, Seam N, et al. Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. Intensive Care Me. 2022;48:1009–23, http://dx.doi.org/10.1007/s00134-022-06684-3.
37. Fadel F, André-Grégoire G, Gravez B, Bauvois B, Bouchet S, Sierra-Ramos C, et al. Aldosterone and Vascular Mineralocorticoid Receptors in Murine Endotoxic and Human Septic Shock. Crit Care Med. 2017;45:e954–62, http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000002462.
38. Teja B, Berube M, Pereira TV, Law AC, Schanock C, Pang B, et al. Effectiveness of Fludrocortisone Plus Hydrocortisone versus Hydrocortisone Alone in Septic Shock: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Respir Crit Care Med. 2024;209:1219–28, http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202310-1785OC.
39. Bosch NA, Teja B, Law AC, Pang B, Jafarzadeh SR, Walkey AJ. Comparative Effectiveness of Fludrocortisone and Hydrocortisone vs Hydrocortisone Alone Among Patients With Septic Shock. JAMA Inter Med. 2023;183:451–9, http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.0258.
40. Walsham J, Hammond N, Blumenthal A, Cohen J, Myburgh J, Finfer S, et al. Fludrocortisone dose–response relationship in septic shock: a randomised phase II trial. Intensive Care Med. 2024;50:2050–60, http://dx.doi.org/10.1007/s00134-024-07616-z.
41. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Crit Care Med. 2021;49:e1063–143, http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000005337.